

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-080930

(43)Date of publication of application : 05.04.1991

(51)Int.Cl.

B01J 13/02
A23L 1/00
A61K 9/48
C08L 71/02
C08L 71/02

(21)Application number : 01-173668

(71)Applicant : NIPPON ERANKO KK

(22)Date of filing : 04.07.1989

(72)Inventor : YAMAMOTO TAIZO
MATSUURA MASANOSUKE
ABE KENJI

(54) COMPOSITION OF GELATIN COATING

(57)Abstract:

PURPOSE: To form a capsule coating with sufficient mechanical strength even if water content is low by preparing a gelatin coating composition by adding polyethylene glycol with 200-20000 molecular weight.

CONSTITUTION: A gelatin coating composition for a hard gelatin capsule preparation is prepared by adding polyethylene glycol with 200-20000 molecular weight. Said polyethylene glycol is selected among those with molecular weight; 200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, and 20000. The content of the polyethylene glycol is preferably 1-50wt.% for 200-1540 molecular weight, 0.5-15wt.% for 4000 molecular weight, 0.5-10wt.% for 6000 molecular weight, and 0.1-5wt.% for 20000 molecular weight.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

平3-80930

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)4月5日

B 01 J 13/02
A 23 L 1/00
A 61 K 9/48
C 08 L 71/02

L Q C
L Q E

C
B
6977-4B
7624-4C
6917-4J
6917-4J
8317-4G

B 01 J 13/02

L

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全5頁)

⑭ 発明の名称 セラチン皮膜組成物

⑰ 特 願 平1-173668

⑱ 出 願 平1(1989)7月4日

⑲ 発 明 者 山 本 泰 三

大阪府大阪市城東区関目1-20-30

⑲ 発 明 者 松 浦 誠 之 介

京都府相楽郡木津町兜台1-2-8-403

⑲ 発 明 者 阿 部 賢 治

奈良県磯城郡三宅町屏風54-21

⑲ 出 願 人 日本エランコ株式会社

大阪府大阪市北区西天満6丁目1番2号 千代田ビル別館内

⑲ 代 理 人 弁理士 岩崎 光隆

明 細 書

1. 発明の名称

セラチン皮膜組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 分子量200~20000のポリエチレングリコールを含有することを特徴とするセラチン皮膜組成物。

(2) 前記セラチン皮膜がハードセラチンカプセルである請求項(1)記載のセラチン皮膜組成物。

(3) 前記セラチン皮膜がハードセラチンカプセルのバンドシールを構成するものである請求項(1)または(2)記載のセラチン皮膜組成物。

(4) 前記ポリエチレングリコールが分子量200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、または20000から選ばれた1種もしくは2種以上の混合物である請求項(1)、(2)または(3)記載のセラチン皮膜組成物。

(5) 前記ポリエチレングリコールの含有量がセラチンに対して下記のいずれかである請求項(4)記載のセラチン皮膜組成物。

イ. ポリエチレングリコールの分子量が200~1540である場合: 1~50重量%。

ロ. ポリエチレングリコールの分子量が4000である場合: 0.5~15重量%。

ハ. ポリエチレングリコールの分子量が6000である場合: 0.5~10重量%。

ニ. ポリエチレングリコールの分子量が20000である場合: 0.1~5重量%。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はセラチン皮膜の新規組成物に関し、殊にハードセラチンカプセルまたは当該カプセルのバンドシール剤として好適に利用し得るセラチン皮膜組成物に関するものである。

〔従来の技術〕

医薬品の固形製剤の1つとしてハードカプセル剤がある。このものは、通常セラチン皮膜で形成された互いに一端の開いた帽状容体の内部に粉末、顆粒または液状(油状)の医薬または食品を所定量充填した後、それら容体を同軸的に結合し

て完成される。

このハードゼラチンカプセル剤は、製剤化のし易さと医薬活性成分の増味および／または増量作用による服用のし易さから近年広く利用されている。

ところで、このカプセル剤に利用される前記ハードゼラチンカプセルは、一般に当該ゼラチン皮膜中の含有水分が少なくなると極端にその機械的強度が低下するといった欠点を持っている。すなわち、既存のハードゼラチンカプセルは、通常そのカプセル皮膜中に約13～15%程度の水分を保有しているが、これが10%以下になると皮膜の柔軟性が低下してきわめて脆くなる。従って、カプセル成形後における例えば内容物充填作業でのカプセルの機械的取扱に際して、ひび、割れまたは欠け等のカプセル皮膜に損傷を生じることがある。このような不都合を防止もしくは抑制するための方策としては、日本薬局方にも記載されているとおりゼラチンを基剤とし、これにグリセリンまたはソルビトール等の可塑剤を添加することが知ら

ラチンカプセルへ液状物を充填したカプセル剤も実用化されている。

ところで、平均分子量が200～600の範囲にある常温で液状のポリエチレングリコールや中鎖脂肪酸トリグリセリドは、共に優れた溶解作用と吸水性を有し、賦形剤として好適なものであるが、前者はそれ自体の吸湿性によりカプセル皮膜から水分を奪うために、また後者はカプセル皮膜の材質を脆くする性質を持っており、従って、これらの賦形剤を充填したハードカプセルは経時的に割れを発生する不安が多々あり、前記のソフトカプセルの場合と異なり現実にはその使用が敬遠されているような状況である。また、公知のハードゼラチンカプセルにおいては、水分に対して不安定な薬物を充填する場合、安定性確保のために水分を低めに保つ必要があるが、前述したとおり低水分下のゼラチン皮膜は割れを発生し易く製剤化が困難となるのを避け得ない。

本発明はこのような状況に鑑みて提案されたものであって、上記ハードゼラチンカプセルにおけ

れているが、これらの可塑剤をハードゼラチンカプセルの製造時に添加すると、その添加量によっては当該カプセル皮膜が柔らかくなり過ぎたり、またその乾燥速度が遅くなることもあり、現実の使用に当っては種々の問題が残されている。

以上のような背景から前記可塑剤の添加による難点を解消する手段として、前記グリセリンに加えてポリオキシエチレンソルビトールもしくはポリエチレングリコール、またはその両者を添加する方法が既に提案されている（特公昭33-5649号）。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、かかる特公昭33-5649号の発明は、分子量200～800のポリエチレングリコールを添加することによりゼラチン皮膜の強度と乾燥性の向上を目的として案出されたものであるが、このゼラチン皮膜はソフトカプセルに関するものである。

一方、周知のとおり近年における液状物用カプセル充填機と同封収機の開発によって、ハードゼ

ラチン皮膜の低含有水分下での機械的強度の脆さ、および水分に対して不安定な薬物の充填製剤化が困難であるといった不都合を解消しようとするものである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は上記課題解決のための具体的手段について鋭意検討した結果、分子量200～20000のポリエチレングリコールを含有したゼラチン皮膜組成物を用いることによりその含有水分量が少なくても充分な機械的強度を備えたカプセル皮膜が得られ、吸湿性物質の充填にも充分適合し、上述のハードゼラチンカプセルにおける欠点、不都合をほぼ解消し得るものであることが分かった。すなわち、本発明によれば分子量200～20000のポリエチレングリコールを含有することを特徴とするゼラチン皮膜組成物が提供される。

〔作用〕

上記手段を採用することにより低水分下でも充分な柔軟性を備えたカプセル皮膜を得ることができ、また機械的強度にも優れたものとなる。従っ

て、分子量200~400の低分子ポリエチレングリコールのような吸湿性賦形剤や中鎖脂肪酸トリグリセライド等を用いた製剤の提供が可能となる。

〔実施例〕

本発明において使用されるポリエチレングリコールは分子量200~20000、特に分子量200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000または20000から選ばれた1種もしくは2種以上の混合物である。このポリエチレングリコールの添加量は、使用される該ポリエチレングリコールの分子量によって下記のとおり若干異なる。すなわち、組成物中のゼラチンに対して、

イ．分子量が200~1540である場合：1~50重量%

ロ．分子量が4000である場合：0.5~15重量%

ハ．分子量が6000である場合：0.5~10重量%

ニ．分子量が20000である場合：0.1~5重量%

の範囲が好適である。

上記のとおり一般に使用されるポリエチレングリコールの分子量が大きくなるほど、その添加量は少なくてよい。それぞれ上記分子量のポリエチ

レングリコールの最適添加量を越えてポリエチレングリコールを使用すればゼラチン溶液は白濁し、その粘度が急激に低下してポリエチレングリコールを均一に混合させることができなくなり、いわゆるコアセルベーションを惹起する。もちろんこの状態で均一なカプセル皮膜を成形することはできない。また、前記添加量に満たないポリエチレングリコールの使用量では目的とするカプセル皮膜の割れ防止効果を充分には発揮することができない。なお、分子量が異なる2種以上のポリエチレングリコールを混合して併用する場合には、その混合比率にもよるがそれぞれ単独使用の場合の各最適使用量より若干少なくてよい。

本発明ゼラチン皮膜組成物は、そのゼラチン皮膜がハードゼラチンカプセルである場合と、当該カプセルのバンドシールを構成する場合とを含むものである。該組成物をバンドシール液として使用すれば乾燥性が改善されたシールフィルムを得ることが可能であり、また、シールしたハードカプセルの割れ発生を防止することもできる。な

お、この場合において本発明ゼラチン皮膜組成物には、従来のハードゼラチンカプセルの場合と同様に所望によりその他の添加剤、例えば薬事法あるいは食品衛生法などで指定された食用色素や不透明化剤等を適宜添加することができる。

以下に実施例により本発明をさらに具体的に詳述する。

実施例1

(1)ゼラチンジェリーの調製

(a)ジェリー：A

ゼラチン7kgに精製水14ℓを加え、約1~2時間放置して吸水膨潤させる。ゼラチンが十分に膨潤した後、60℃に加温し、攪拌してゼラチンを均一に溶解させる。さらに、予め市販の分子量400のポリエチレングリコールの50重量%水溶液を上記ゼラチン溶液中にそれぞれ0.7、1.4、2.1、2.8kgずつ加えて攪拌し、その粘度を調整した後、常法とおり脱泡処理してジェリーを得る。

(b)ジェリー：B~G

上記分子量400のポリエチレングリコールの代わりに分子量1000~20000の6種のポリエチレングリコールをジェリーAの場合に準じてそれぞれ第1表に記載する量を添加して数種のジェリーを調製した。

(2)ハードゼラチンカプセルの製造

上記(1)で得た各種ポリエチレングリコール含有のジェリーのゼラチン濃度を27重量%に調整した後、該溶液を約60℃に保持して通常の浸漬法によるカプセル製造機によりそれぞれサイズ3号のハードカプセルを得る。

(3)ハードカプセルのバンドシール

上記(1)のジェリー：Eで得たポリエチレングリコール添加量1.4kgのゼラチン濃度を約22重量%に調整した後、日本エランコ(株)製ハードカプセル用高速バンドシール機を用いてカプセルのボディ部とキャップ部の縫目部分にシールを施す。

(4)カプセルの割れ試験

上記(2)で得た各種ポリエチレングリコール含有ハードゼラチンカプセルと従来公知のカプセルを

対照カプセルとして、各々カプセルに分子量400のポリエチレングリコールを充填しバンドシールして7日間保存した後、これを横方向に置いてテスター産業製加圧試験機で静圧荷重5kgをカプセル全体に徐々に加え、その時の割れの発生を確認し、第1表に示すような結果を得た(供試カプセル数はそれぞれ50個)。

(以下余白)

第1表 (1)

ポリエチレングリコールの種類と添加量(kg) ()内はゼラチン比	分子量400のポリエチレングリコールを充填		備 考
	割れ数(個)	割れ水分(%)	
ゼリー-A #400	0.7 (5%)	9	11.3
	1.4 (10%)	3	9.7
	2.1 (15%)	1.2	8.6
	2.8 (20%)	6	7.9
ゼリー-B #1000	0.98(7%)	3	12.0
	1.28(9%)	1	11.5
	1.4 (10%)	0	11.8
	4.2 (30%)	0	10.9
	7.0 (50%)	0	10.1
	7.7 (55%)	-----	-----
	8.4 (60%)	-----	-----
ゼリー-C #1500	0.98(7%)	4	12.1
	1.28(9%)	1	11.7
	1.4 (10%)	0	11.5
	4.2 (30%)	0	11.0
	7.0 (50%)	0	10.6
	7.7 (55%)	-----	-----
	8.4 (60%)	-----	-----
ゼリー-D #1540	0.98(7%)	2	12.1
	1.28(9%)	2	11.9
	1.4 (10%)	0	11.7
	4.2 (30%)	0	10.9
	7.0 (50%)	0	10.3
	7.7 (55%)	-----	-----
	8.4 (60%)	-----	-----

第1表 (2)

ゼリー-E #4000	0.14(1%)	3	13.0	割れ防止の 効果がない
	0.28(2%)	1	13.0	
	0.42(3%)	0	12.9	
	0.56(4%)	0	12.5	
	0.7 (5%)	0	12.3	
	1.4 (10%)	0	12.0	ゼラチンとの相溶 性がなく分離
	2.1 (15%)	0	11.4	
	2.8 (20%)	-----	-----	
	3.5 (25%)	-----	-----	
ゼリー-F #6000	0.14(1%)	2	12.7	割れ防止の 効果がない
	0.28(2%)	2	12.6	
	0.42(3%)	0	12.6	
	0.7 (5%)	0	12.3	
	1.4 (10%)	0	12.0	
	2.1 (15%)	-----	-----	ゼラチンとの相溶 性がなく分離
	2.8 (20%)	-----	-----	
ゼリー-G #20000	0.035(0.1)	1	13.1	割れ防止の 効果がない
	0.105(0.3)	0	13.2	
	0.175(0.5)	0	13.0	
	0.35(1.0%)	0	13.0	
	0.7 (2.0%)	0	12.9	
	1.75(5.0%)	0	12.7	ゼラチンとの相溶 性がなく分離
	2.1 (8.0%)	-----	-----	
	2.45(7.0%)	-----	-----	
対照		27	13.3	

第1表に示すとおり分子量400~20000のポリエチレングリコールをそれぞれ所定量含有したハードゼラチンカプセルは、たとえ皮膜中の含有水分量が適正值より少なくなっても皮膜の割れは殆ど認められない。

(5) バンドシール用ゼリーに対する割れ試験

上記(5)で作製したシール後のカプセルを、25℃、50%RHで48時間放置した後、カプセルの割れ試験の場合と同様の装置を用いて、静圧荷重5kgを該シール部に徐々に加えて割れの発生を観察したところ下記のような結果を得た。

		割れ数(個/個)	
ポリエチレングリコールの添加量(kg) ()内はゼラチン比	ビーナツファイル 充填	ダンブン 充填	
#4000 0.28(2.0%)	1/50	0/50	
対照	28/50	4/50	

(5) 溶状試験

前記ジェリー：Eによる本発明組成物を使用して得たカプセルと前記対照カプセルについて日本薬局方規定の標準条件で、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ に加温した精製水を用いた溶状試験を行い、下記のような結果を得た（供試カプセル数5個）。

ポリエチレングリコールの添加量(kg)(%)内はゼラチン比	溶解時間		
	平均	最少	～最大
#4000 0.7(5.0%)	3' 00"	2' 52"	～3' 12"
" 1.4(10.0%)	3' 06"	2' 57"	～3' 26"
" 2.1(15.0%)	2' 55"	2' 41"	～3' 12"
対照	3' 56"	3' 37"	～4' 24"

上表の結果からも明らかなように本発明組成物によるカプセルは対照カプセルに比べて皮膜の溶解時間にそれほどの遅延は認められない。

上表のとおり分子量200～600のポリエチレングリコールを添加した場合には、カプセル製造時におけるカプセルの割れ発生を防止することができる。

〔発明の効果〕

以上詳述したとおり本発明ゼラチン組成物によれば製造時および／または使用時における割れの発生が少なく、しかも溶解性も改善されたハードカプセルを提供することができる。このことは該カプセル内に吸水性賦形剤である低分子ポリエチレングリコールや、あるいはゼラチン皮膜を脆化させる中鎖脂肪酸トリグリセライド等を充填した場合において顕著となり、かつまた、本組成物をハードゼラチンカプセルのバンドシールとして使用した場合には、該カプセル剤の割れ発生を抑制するなど、その実用的効果は多大である。

実施例2

実施例1の(1)、(2)に準じて分子量200～600のポリエチレングリコールをそれぞれ1～10重量%の範囲に添加したゼラチン組成物を用いて浸漬法によるハードゼラチンカプセル製造時のカプセルの割れの発生状況を調べた。

実験はカプセル製造機を故意に停止させ、浸漬した成形ピンを乾燥装置内に通常運転時よりも長時間放置し(約10分間)、カプセル皮膜が乾燥過度となるようにしてからピンより該カプセルを剥ぎ取り、その際生じるカプセル皮膜の縦方向の割れを調べた。結果は下表のとおりである。

ポリエチレングリコールの種類と添加量	割れ数(個)
#200 2%	0 / 600
#300 5%	0 / 600
#400 5%	0 / 600
#600 7%	0 / 600
対照	30 / 600

出願人 日本エランコ株式会社

代理人 弁理士 潮田 雄一

